



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Profesional de Medicina Humana**

## **Manifestaciones clínicas de pacientes con lupus eritematoso sistémico al inicio y durante su evolución atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2000 – 2017**

### **TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano**

### **AUTOR**

**Brigitti Shirley CHUQUIHUARA RODRIGUEZ**

### **ASESOR**

**Arquímedes HIDALGO GARCÍA**

**Lima, Perú**

**2019**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, quienes me apoyaron incondicionalmente en todo momento durante estos años de carrera universitaria y que me permitieron poder culminarla.

A mi hermana y co-asesora, doctora Angela Chuquihuara Rodriguez, por todos los consejos, orientación y apoyo constante para poder desarrollar la presente tesis

A mi asesor, doctor Arquímedes Hidalgo García, por la orientación y supervisión desde la idea de investigación hasta la sustentación del presente trabajo.

## **DEDICATORIA**

A mi abuelita, Hermelinda Quiroz Deledesma, a quien siempre tenemos presente y cuya presencia espiritual nos acompaña y cuida desde el cielo

## ÍNDICE

RESUMEN	VII
SUMMARY	VIII
 CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN	
1.1 Situación problemática	1
1.2 Formulación de problema	2
1.3 Justificación	2
1.4 Objetivos	3
 CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	4
2.2 Bases teóricas	7
 CAPÍTULO III – METODOLOGÍA	
3.1 Tipo de investigación	21
3.2 Población	21
3.3 Muestra	22
3.4 Variables	23
3.5 Técnicas e Instrumentos	24
3.6 Recolección de datos	24
3.7 Análisis estadístico de datos	25
3.8 Consideraciones éticas	26
 CAPÍTULO IV	
4.1. Resultados	27
4.2. Discusión	39

CAPÍTULO V	
5.1 Conclusiones	44
5.2 Recomendaciones	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	56

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población	28
Tabla 2. Manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes de LES	31
Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuencias durante la evolución de la enfermedad	34
Tabla 4. Manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad	37

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar las manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) durante el periodo 2000 – 2017. **Metodología:** Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo. Se consideraron 100 historias clínicas de pacientes con LES que cumplieron con los criterios de selección y se registraron las manifestaciones al momento del diagnóstico y durante la evolución.

**Resultados:** 85 de los pacientes fueron mujeres y 15, varones. La edad promedio al momento del diagnóstico fue  $34.11 \pm 11.64$  años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron artralgia y anemia no hemolítica en 69% respectivamente, alopecia en 66%, artritis en 54%, eritema malar en 38%, fiebre en 37%, proteinuria en 34%, fatiga en 33% y disminución de peso en 32%. Se realizó biopsia renal a 23 pacientes, de los cuales, 18 presentaron nefritis lúpica clase IV. Las manifestaciones más frecuentes durante la evolución de la enfermedad fueron artralgia en 42.10%, anemia no hemolítica en 40.78%, alopecia y artritis en 35.52% cada una, proteinuria en 14.47% y; fiebre, fatiga e hiporexia/anorexia en 11.84% cada una. **Conclusiones:** Hubo mayor frecuencia de manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad. La artralgia, alopecia, anemia no hemolítica y artritis fueron las manifestaciones que predominaron tanto al inicio como durante la evolución del LES.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, manifestación clínica.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the clinical manifestations at the beginning and during the evolution in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) disease, treated at the Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) during the period 2000 - 2017. **Methodology:** Descriptive, observational, longitudinal study and retrospective. 100 medical records of patients with SLE who comply the selection criteria and which ones that manifestations were recorded at the time of diagnosis and during evolution, were considered. **Results:** 85 of the patients were women and 15 were men. The average age at diagnosis was  $34.11 \pm 11.64$  years. The most frequent clinical manifestations at the beginning of the disease were arthralgia and non-haemolytic anemia in 69% each, alopecia in 66%, arthritis in 54%, malar erythema in 38%, fever in 37%, proteinuria in 34%, fatigue in 33% and weight reduction in 32%. A renal biopsy was performed on 23 patients, of whom 18 had class IV lupus nephritis. The most frequent manifestations during the evolution of the disease were arthralgia in 42.10%, non-haemolytic anemia in 40.78%, alopecia and arthritis in 35.52% each, proteinuria in 14.47% and; fever, fatigue and hyporexia / anorexia in 11.84% each. **Conclusions:** There was a higher frequency of clinical manifestations at onset of the disease. Arthralgia, alopecia, non-hemolytic anemia and arthritis were the manifestations that predominated at the beginning and during the evolution of SLE.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, clinical manifestation.



## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Situación problemática**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar múltiples sistemas y cuyo compromiso clínico y humoral es variable, así como su curso y pronóstico. Es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes a nivel mundial; sin embargo, se han realizado pocos trabajos de investigación sobre esta enfermedad en América Latina. El trabajo de investigación del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL) ha tomado como población a pacientes con LES de países latinoamericanos. Sus resultados estuvieron orientados a identificar las manifestaciones más prevalentes en dicha población dividida por grupos étnicos (1).

A nivel nacional, se cuenta con los estudios realizados por Segami et al. (2) y Veramendi (3) que tuvieron como objetivo común identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes con LES. En el análisis de resultados, se encontraron diferencias entre ellos y con respecto a cohortes extranjeras.

Por ello, se planteó la necesidad de realizar un estudio en una institución pública como el Hospital Nacional Dos de Mayo, con la finalidad de conocer el comportamiento de esta enfermedad en los pacientes que acuden a este establecimiento.

## **1.2. Formulación del problema**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes con LES al inicio y durante su evolución atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2000 - 2017?

## **1.3. Justificación**

El trabajo de investigación se realizó por el escaso conocimiento y la presencia de datos discordantes sobre las formas clínicas de presentación del LES en los pacientes de nuestro medio.

El conocimiento de las manifestaciones clínicas más frecuentes permitirá realizar un diagnóstico oportuno en pacientes en quienes se sospeche esta enfermedad. Además, se inició la creación de una base de datos

que podrá ser útil para futuras investigaciones. Todo lo antes descrito motivo el desarrollo de esta investigación.

#### **1.4. Objetivo**

Determinar las manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo 2000 – 2017.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes**

En Latinoamérica, se han realizado algunos trabajos sobre LES. Uno de ellos fue el estudio multicéntrico GLADEL, el cual incorporó a pacientes de 9 países quienes fueron clasificados en 3 grupos étnicos (caucásicos, afrodescendientes y mestizos) y los resultados en cuanto a datos sociodemográficos fueron que la mayoría de los pacientes vivían en áreas urbanas, los mestizos vivían más frecuentemente en las áreas rurales que los blancos o afrodescendientes (13.5% vs. 5.3%,  $p = 0.0001$ ); no hubo diferencias en el estado civil entre los grupos; hubo diferencias significativas en el nivel socioeconómico, el tipo de atención médica y el nivel de educación formal el cual favorecía a los pacientes blancos; los mestizos mostraron un mejor estatus socioeconómico y cobertura médica que la población afrodescendiente. Con respecto a las manifestaciones clínicas, los resultados más relevantes fueron que la prevalencia del compromiso renal fue significativamente más alta en mestizos (53.3%) y afrodescendientes (50.7%) que en caucásicos (36.7%). También se encontró que los pacientes del grupo étnico mestizo presentaron con mayor frecuencia linfopenia que los de etnia blanca. De

las manifestaciones cutáneas, la fotosensibilidad fue menos frecuente en mestizos, mientras que las lesiones discoides fueron significativamente más frecuentes en afrodescendientes que en blancos o mestizos. Por otro lado, livedo reticularis fue significativamente más frecuente en mestizos que en afrodescendientes. El síndrome Sicca fue menos frecuente en afrodescendientes que en los otros 2 grupos (1).

Severiche y col. (2014) realizaron un estudio en pacientes que acudieron al Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia, con el objetivo de analizar la prevalencia y las características de las principales manifestaciones clínicas e inmunológicas de 115 pacientes con diagnóstico de LES y establecer la asociación entre los anticuerpos específicos y el compromiso de órgano. Se encontró que el 89,6% eran mujeres, la mediana de edad fue 31 años, 81.7% eran mestizos, 10.4% fueron afrodescendientes y 4.4% de etnia caucásica. La manifestación clínica más frecuente fue el compromiso hematológico (71.3%) dentro de la cual la linfopenia fue hallada en 55.7% de los pacientes. El 68.7% presentó compromiso renal; 68.7%, artritis no erosiva; 46.1%, fotosensibilidad, mientras que úlceras orales y serositis se encontraron en 41.7% de la población estudiada (4).

Segami y col. (2000) realizaron un estudio con el objetivo de determinar la frecuencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio de un grupo de pacientes con LES en dos centros hospitalarios de ESSALUD (Hospital Guillermo Almenara Irigoyen y Edgardo Rebagliati Martins) en Lima, Perú, y comparar los resultados con los de la cohorte GLADEL. Encontraron que la distribución por sexo fue la siguiente: 55 mujeres (89%) y 7 varones (11 %), el 61 % tenía entre 11 y 20 años de educación, el 89% fueron de raza mestiza. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las siguientes: artralgia/artritis (95%), enfermedad renal (76%), fiebre (68%), alopecia (55%), eritema malar (47%),

fotosensibilidad (34%), compromiso neurológico (31%), serositis (31%), úlcera oral/nasal (27%). En cuanto a los hallazgos de laboratorio, se encontró que el 97% de pacientes presentaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, 80%, anti-ADN nativo positivo; 77%, linfopenia y 50% tenían leucopenia. En comparación con la cohorte GLADEL, los pacientes peruanos tuvieron menos eritema malar (47 vs. 61%,  $p = 0.025$ ), fotosensibilidad (34 vs. 56%,  $p = 0.0006$ ), úlcera oronasal (27 vs. 42%,  $p = 0.027$ ) pero mayor compromiso renal (76 vs. 49%,  $p = 0.00001$ ) y linfopenia (77 vs. 59%,  $p = 0.004$ ) (2).

Veramendi (2015) realizó un estudio con el objetivo de identificar el perfil clínico y de laboratorio al momento del diagnóstico de LES en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza en Lima, Perú, durante el periodo 2009-2013. Se determinó que el 94% fueron mujeres. La edad media fue de  $34 \pm 13$  años. El 62.7% nació en provincias. El 25.4% tenía educación secundaria y la ocupación predominante fue el de ama de casa con un 44.8% seguida de estudiante y empleado (16,4% cada una). Con respecto a las manifestaciones clínicas, todos los pacientes presentaron síndrome general. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron artritis/sinovitis (65.7%), alopecia sin cicatrices (25.4%), fotosensibilidad (22.4%), rash malar (20.9%), pleuritis (14.9%) y convulsiones (1.5%) (3).

Cohaila (2016) realizó un estudio en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza con el objetivo de describir las características clínicas inmunológicas, antecedentes patológicos y de laboratorio de pacientes con edad mayor o igual a 50 años con diagnóstico de LES. Se incluyeron a 43 pacientes y determinó que el 67% fueron de sexo femenino y la razón mujer/varón fue de 2.07/1. Además, encontró que el 44% de pacientes se encontraban dentro del rango de edad de 50 - 59 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron sinovitis (67%),

renales (60%) leucopenia/linfopenia (42%), manifestaciones neurológicas (23%), úlceras en mucosa (21%), alopecia (21%) y serositis (21%). Entre las manifestaciones menos frecuentes encontró eritema malar (16%), anemia hemolítica (14%) y trombocitopenia (12%) (5).

## **2.2. Bases teóricas**

El LES es una enfermedad autoinmune, multisistémica, potencialmente fatal que se caracteriza por la producción de una gran diversidad de autoanticuerpos. El espectro clínico puede variar desde un leve compromiso de piel y articulaciones hasta un compromiso potencialmente mortal que puede afectar un órgano interno (6).

El LES afecta típicamente a las mujeres entre los 16 y 55 años pero puede afectar a los individuos de cualquier edad, por lo general, en una proporción de mujeres a hombres de 9:1(7,8).

La prevalencia reportada de LES en la población es de 20 a 150 casos por 100 000 habitantes (9). En las mujeres, las tasas de prevalencia varían de 164 por 100 000 habitantes en la población caucásica a 406 por 100 000 en la población afroamericana(10). La incidencia casi se triplicó en los últimos 40 años debido a la detección de esta enfermedad en etapa temprana (11). Las tasas de incidencia estimadas son de 1 a 25 por 100 000 habitantes en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia (9,12,13). La distribución geográfica y racial afectan la prevalencia de LES así como la frecuencia y gravedad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio. La enfermedad parece ser más común en las zonas urbanas que rurales (10,14). La prevalencia de esta enfermedad

es mayor entre los asiáticos, afroamericanos, afrocaribeños e hispanoamericanos comparados con los estadounidenses de origen europeo en los Estados Unidos, y entre los indios asiáticos en comparación con los caucásicos en Gran Bretaña (15).

El LES se presenta con poca frecuencia en las personas de etnia negra en África (16). En Nueva Zelanda, la prevalencia y la mortalidad de LES son más altas en los polinesios que en los caucásicos. La fotosensibilidad y las lesiones cutáneas discoides pueden ser manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes de Europa del Norte que en aquellos con ascendencia del sur de Europa (17).

Los autoanticuerpos actúan como mediadores esenciales en la patología del LES, especialmente cuando se encuentran en forma de complejos inmunes. Estos se depositan en varios órganos los cuales activan el complemento y otros mediadores de inflamación. Los ANA se observan en la mayoría de los pacientes, siendo los antígenos nucleares más comunes el DNA ds, Smith, proteína ribonuclear U1 (RNP), SSA, SSB y RNP ribosomal (18). Estos guardan relación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad como las erupciones fotosensibles, citopenias, trombosis, psicosis y glomerulonefritis (19).

El LES es una enfermedad multifactorial. Entre los factores de riesgo medioambientales incluyen exposición a la luz UV, infección por virus de Epstein-Barr (EBV), secuencias retrovíricas endógenas y múltiples fármacos. Existen varios genes que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad; los estudios de asociación a nivel genómico implican varios loci probables, incluyendo el factor regulador 5 (IRF5) del interferón (IFN), mutaciones en las cuales se asocian con aumentos en los niveles de la familia de moléculas de IFN tipo 1 en pacientes con LES



(20). No obstante, los defectos pueden ocurrir en muchas partes de la cascada inmune resultando en presentaciones clínicas variadas (21).

En el LES, el sistema inmune produce una reacción inapropiada a las partículas celulares que contienen ácido nucleico. Sin embargo, la producción de ANA es bastante común en la población general y no todas las personas que tienen este anticuerpo positivo desarrollan LES, lo que sugiere que otros mecanismos deben promover la progresión de la autoinmunidad (20).

Los determinantes clave de esta progresión incluyen factores de susceptibilidad genética que configuran la función inmune, el sexo y los factores fortuitos que afectan las respuestas a los desencadenantes exógenos o endógenos (22).

El diagnóstico de LES se realiza basado en una adecuada correlación del aspecto clínico, que incluye síntomas y signos característicos, y los hallazgos de laboratorio que permiten, además, excluir los demás diagnósticos razonables. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1982 propuso los criterios de clasificación para LES, los que fueron revisados en 1997 y son los aceptados hasta la actualidad. Estos criterios reúnen manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio. Se requiere de al menos 4 de 11 criterios para clasificar la enfermedad como LES. Estos criterios de clasificación fueron desarrollados para la identificación de poblaciones afectadas por la enfermedad con fines de investigación y no para hacer diagnósticos clínicos individuales (20).

### 2.2.1. Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas del LES a menudo siguen un patrón característico de recaída/remisión y se desarrollan típicamente durante un período prolongado de tiempo. La presentación clínica puede incluir síntomas y signos tanto generales como específicos de disfunción de un determinado órgano y puede variar de acuerdo a la edad de presentación. La incidencia de hallazgos clínicos de LES de inicio temprano y tardío puede variar (23).

#### A. Manifestaciones generales

Los hallazgos más comunes de presentación de pacientes con LES son las siguientes:

- **Fatiga:** se puede observar en 80% a 100% de los pacientes. Ésta parece no estar relacionada directamente con la actividad de la enfermedad sino con otros factores como la depresión, el estrés, la anemia, el hábito de fumar, la vida sedentaria, los trastornos del sueño y la fibromialgia coexistente (24).
- **Fiebre:** se puede encontrar en más del 50% de los pacientes con LES (25).
- **Pérdida de peso:** se suele ver antes del diagnóstico de LES (25).
- **Linfoadenopatías:** representa un hallazgo benigno y se puede observar en cualquier fase de la enfermedad (26).

## B. Manifestaciones dermatológicas

Dentro de los síntomas específicos asociados a compromiso de órganos, la piel es uno de los más afectados (85%) (27). Los pacientes pueden presentar las siguientes lesiones:

- **Fotosensibilidad:** es la erupción eritematosa macular o difusa que ocurre en áreas expuestas al sol, como la cara, los brazos o las manos y generalmente persiste por más de 1 día. A veces se observan pápulas o máculas eritematosas en la región dorsal de las manos que respetan clásicamente los nudillos. Se observa hasta en el 73% de los pacientes con LES (27).
- **Alopecia:** es detectable en aproximadamente el 45% de los pacientes y generalmente afecta a las regiones temporales causando un patrón irregular de pérdida de cabello (25).
- **Eritema malar:** lesión típica del lupus cutáneo agudo caracterizado por una erupción eritematosa en las mejillas y el puente nasal que generalmente no afecta los pliegues nasolabiales. Las lesiones tienden a ser transitorias luego de la exposición solar y a resolverse ocasionalmente con despigmentación pero sin cicatrización (28).
- **Lesiones discoides:** Son pápulas o placas bien delimitadas, muchas veces redondeadas, eritematosas, cubiertas por una descamación adherida de intensidad variable. Estas lesiones siguen una evolución tórpida dejando áreas de despigmentación, telangiectasias y atrofia o cicatriz en la zona central. Se encuentran con mayor frecuencia en la cara, el cuero cabelludo y las orejas. El 60% de los pacientes con LES discoide tiene compromiso en el cuero cabelludo (28).

- **Úlceras orales:** están frecuentemente presentes durante un brote agudo y pueden ocurrir en cualquier parte de la mucosa oral. Las lesiones pueden variar desde zonas eritematosas a ulceración franca y hemorragia de la mucosa. Se presentan en una frecuencia estimada de hasta 45% (29).
  
- **Fenómeno de Raynaud:** Es una respuesta vascular exagerada al frío o al estrés que se manifiesta por cambios de coloración de la piel en diversas localizaciones; clásicamente presenta 3 fases: palidez, cianosis y rubor. Entre el 25% al 60% de los pacientes con LES, es la manifestación cutánea inespecífica más común. Además, la condición puede anunciar un peor pronóstico y se asocia con puntuaciones más altas de actividad de la enfermedad (27).
  
- **Vasculitis cutánea:** generalmente se debe a vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos. La característica clínica clásica y más común es la púrpura palpable que se produce con mayor frecuencia en los miembros inferiores (28).
  
- **Paniculitis:** es una forma de lupus eritematoso cutáneo que puede ser la manifestación única o aparecer antes o después del inicio clínico del LES. La frecuencia es del 2% (27).
  
- **Livedo reticularis:** es una reacción cutánea común que consiste en un patrón vascular reticulado-moteado de color rojo-violáceo que aparece con frecuencia en las extremidades inferiores. Se puede agravar por la exposición al frío (27).
  
- **Eritema pernio:** es una forma rara de lupus cutáneo crónico que se caracteriza por pápulas o placas blandas, violáceas a eritematosas en la piel acral, particularmente en los dedos de las manos, los pies y las orejas. Puede ir acompañado de lesiones discoides y se estima

que se asocia con LES en aproximadamente el 20% de los casos (30).

- **Lupus bulloso:** es una enfermedad ampollosa subepidérmica mediada por autoanticuerpos que se produce en pacientes con LES. Pueden aparecer ampollas y vesículas en la piel eritematosa o normal y no son cicatrizantes. Las lesiones ocurren en zonas de flexión o en piel expuesta al sol. Las ampollas a menudo aparecen de manera simultánea a los brotes de LES que involucran otros órganos, en particular el riñón (27).

### C. Manifestaciones musculoesqueléticas

Las manifestaciones musculoesqueléticas son comunes en los pacientes con LES (53% a 95%) (31). Por lo general incluyen lo siguiente:

- **Artralgia:** hasta el 90% de los pacientes con LES presentan dolor articular simétrico, que suele ser una poliartropatía migratoria; sin embargo, todas las articulaciones pueden estar afectadas (32).
- **Artritis:** puede ser simétrica o asimétrica. Se puede desarrollar en cualquier momento de la enfermedad. Tiende a afectar articulaciones pequeñas como las de las manos, pies y muñecas. Los síntomas pueden ser evanescentes, resolverse en horas o días, pero pueden reaparecer y, finalmente, convertirse en crónica. A medida que los síntomas se vuelven más persistentes, las articulaciones grandes como las rodillas, hombros y codos pueden afectarse (33).

- **Artropatía de Jaccoud:** se caracteriza por deformidades crónicas no erosivas en las articulaciones de la mano que involucran predominantemente las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, muñecas y, con menor frecuencia, las rodillas (34).
  
- **Miopatía:** las mialgias o la debilidad muscular ocurren hasta en el 70% de los pacientes con LES y pueden ser la manifestación inicial. La debilidad severa, la atrofia muscular y la miositis son poco comunes y se observan en aproximadamente 10% de los pacientes. Las biopsias musculares de las áreas afectadas muestran infiltrados de células mononucleares perivasculares y perifasciculares. Otros hallazgos histológicos incluyen atrofia muscular, inclusiones microtubulares, infiltrado mononuclear, necrosis de fibras (34).
  
- **Osteonecrosis:** se caracteriza por la muerte de la médula ósea y el hueso trabecular que resulta en el colapso de la arquitectura ósea que conduce a dolor, destrucción ósea y pérdida de la función. La prevalencia en LES varía entre 4 y 15%, pero puede ser de hasta 40% cuando se incluyen pacientes asintomáticos (34).
  
- **Tendinopatía:** Se presenta como tenosinovitis en el 44% de los pacientes con LES. Con menos frecuencia se observa rotura de tendones, siendo los tendones rotuliano y aquiliano los más afectados (34).

#### **D. Manifestaciones cardiacas**

Los hallazgos cardiacos más comunes son pericarditis y derrame pericárdico, seguido de las anomalías valvulares (35–37).

- **Pericarditis:** puede ocurrir en aproximadamente el 25% de los pacientes con LES
- **Miocarditis:** rara y ocurre típicamente en presencia de actividad lúpica generalizada (37).
- **Valvulopatía:** La enfermedad cardíaca valvular es frecuentemente asintomática. La enfermedad cardíaca valvular de Libman-Sacks es la manifestación cardíaca más conocida. Estas vegetaciones pequeñas, planas o elevadas ocurren principalmente a lo largo de los anillos de las válvulas y las comisuras y comúnmente involucran la válvula mitral, aunque cualquier válvula e incluso los músculos papilares pueden estar comprometidos. Cuando se presenta disfunción valvular, la insuficiencia es más común que la estenosis y la válvula más afectada es la mitral (38).
- **Trastornos de conducción:** puede observarse ocasionalmente en pacientes con LES, aproximadamente en 10%. Se han descrito todos los grados de bloqueo aurículo-ventricular y el daño estructural al sistema de conducción se ha identificado con inflamación, cicatrización y arteritis y a menudo se asocia con pericarditis adyacente (38).
- **Enfermedad coronaria:** es una de las principales causas de mortalidad en pacientes con LES. La prevalencia de enfermedad de la arteria coronaria se encuentra entre 6% y 15% (38).

## **E. Manifestaciones gastrointestinales**

Los signos y síntomas gastrointestinales son comunes en los pacientes con LES (25% a 40%).

- **Dispepsia:** se ha reportado dispepsia en el 11% a 50% de los pacientes con LES (39).
  
- **Vasculitis mesentérica:** es una de las causas más graves del dolor abdominal. Se puede clasificar como un proceso agudo de enteritis isquémica que afecta principalmente el intestino delgado o un proceso crónico que causa múltiples ulceraciones en el colon. La incidencia es bastante rara, se estima que varía entre 0.9% a 2.2% (40).
  
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** entre ellos se considera a la colitis ulcerativa, ileitis regional, colitis colagenosa y enfermedad celiaca asociada a LES (41).
  
- **Gastroenteropatía perdedora de proteínas:** es una condición rara asociada a LES caracterizada por hipoalbuminemia y edema. Existen aproximadamente 60 casos reportados (40). Otras manifestaciones gastrointestinales son la ascitis, hemorragia digestiva alta y baja, pancreatitis y enfermedad hepática. Esta última es clínicamente significativa e inusual. La incidencia de hepatomegalia es del 12 a 25%. Se puede encontrar síndrome de Budd-Chiari asociado a la presencia de síndrome antifosfolípido, hepatitis autoinmune, infiltración excesiva de grasa (esteatosis) y las enzimas hepáticas en valores anormales (31).

## **F. Manifestaciones renales**

La nefritis lúpica (NL) ocurre en el 40% a 70% de todos los pacientes con LES y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad (31).



La presentación clínica puede variar desde una hematuria asintomática y / o proteinuria, hasta un síndrome nefrótico franco o glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) define a la NL como una glomerulonefritis determinada por los siguientes criterios: proteinuria persistente y/o sedimento urinario activo en ausencia de infección y/o histología renal que demuestre glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos compatible con NL (42).

La Sociedad de Patólogos renales y la Sociedad Internacional de Nefrología describen 6 clases histológicas de nefritis lúpica (NL) (42):

- Clase I: NL Mesangial Mínima
- Clase II: NL Proliferativa Mesangial
- Clase III: NL Focal
- Clase IV: NL Difusa
- Clase V: NL Membranosa, esta clase puede presentar lesiones de NL clase III o IV
- Clase VI: NL Esclerosante

## **G. Manifestaciones neuropsiquiátricas**

El mecanismo de daño neuronal es coherente con la naturaleza autoinmune del LES. El ACR identificó 19 síndromes neuropsiquiátricos en pacientes con LES que se pueden dividir en manifestaciones del sistema nervioso central y periférico y son las siguientes: cefalea, trastornos convulsivos, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, mielopatía, trastorno del movimiento, meningitis aséptica, disfunción cognitiva, desorden de ánimo, trastorno de ansiedad, psicosis, estado confusional agudo,

mononeuropatía, polineuropatía, neuropatía craneal, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Síndrome de Guillain-Barré), plexopatía, trastorno autonómico, miastenia gravis (43).

Las dos manifestaciones neurológicas más comunes en los pacientes con LES son las convulsiones y las enfermedades cerebrovasculares, como el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio y la trombosis del seno venoso (44). Las manifestaciones psiquiátricas más comunes son la depresión, ansiedad y la disfunción cognitiva (45). Las tasas más altas de ansiedad y depresión se encuentran en los pacientes con LES. (46). La disfunción cognitiva es una manifestación neuropsiquiátrica común del LES, ya que se encuentra en hasta un 80% de los pacientes en una extensión variable (47).

## H. Manifestaciones neumológicas

El compromiso pulmonar en LES suele ser tardío. Las manifestaciones más resaltantes se mencionan a continuación:

- **Pleuritis:** es la inflamación de la pleura que ocurre en más del 50% de los pacientes con LES. La duración prolongada de la enfermedad y una edad más temprana al inicio parecen predisponer a la pleuritis (48).
- **Neumonitis aguda:** manifestación rara de lupus, con una incidencia que varía entre 1% y 12%. En más del 50% de los casos, es la manifestación inicial de LES, lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento precoces (48).

- **Hemorragia alveolar difusa:** complicación rara y grave con una alta mortalidad asociada, especialmente si no se trata en etapas tempranas. La prevalencia es de 3.7% en pacientes hospitalizados (49).
- **Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID):** los cambios intersticiales a menudo se observan en la tomografía de alta resolución del tórax, y algunos informes sugieren que estos hallazgos se observan en un tercio o dos tercios de los pacientes. Sin embargo, la prevalencia clínicamente significativa en pacientes con LES es menos común. Las tasas de prevalencia varían entre 0% y 13% (48).
- **Hipertensión arterial pulmonar:** es poco común en el LES pero puede tener un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad. Se produce en aproximadamente el 4% de los pacientes con LES (48).

Otras manifestaciones poco comunes son bronquiolitis obliterante, hipoxemia reversible aguda y el síndrome de pulmón encogido.

## **I. Manifestaciones hematológicas**

Los trastornos sanguíneos son comunes y pueden presentar manifestaciones clínicas significativas. Los principales problemas hematológicos son éstas:

- **Anemia:** La mayoría de los pacientes desarrollarán anemia en algún momento a lo largo de la enfermedad. El tipo más frecuente es la anemia de enfermedades crónicas (37%); sin embargo, la anemia por deficiencia de hierro, la anemia hemolítica autoinmune, la mielotoxicidad inducida por medicamentos y la anemia por insuficiencia renal crónica no son infrecuentes (50).

- **Trombocitopenia:** se define como las plaquetas menores de 100 000 /  $\mu$ L y es una manifestación clínica común en LES con una frecuencia que varía del 7% a 30% (50).
- **Leucopenia:** es una característica típica del LES y puede abarcar linfopenia, neutropenia o ambas. Se ha informado en aproximadamente el 50% de los pacientes con LES. (50)
- **Síndrome de activación macrofágica:** es un trastorno caracterizado por fiebre inexplicada y citopenias con hiperferritinemia en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica. (51)
- **Desórdenes linfoproliferativos:** los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos en comparación con la población general. Los linfomas no Hodgkin predominan en este entorno clínico siendo su prevalencia bastante baja en el rango de <0.05% (51).

## **J. Manifestaciones oftalmológicas**

Aproximadamente 30% de los pacientes con LES poseen afectación ocular, lo que incluye la afectación de los vasos de la retina, coroides, nervio óptico, uveítis, escleritis y epiescleritis. La manifestación más frecuente es la queratoconjuntivitis. Los síntomas más graves son secundarios a la neuritis óptica por daño del nervio óptico, a la neuropatía óptica isquémica y la vasooclusión retiniana (52).

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Tipo de investigación**

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal tipo panel y retrospectivo

### **3.2. Población**

Totalidad de historias clínicas de pacientes que figuran en el registro del Departamento de Estadística del Hospital Nacional Dos de Mayo con diagnóstico de LES en el periodo 2000 - 2017. Se recogieron los datos registrados en la historia clínica al momento en que se estableció el diagnóstico por primera vez y aquellas manifestaciones clínicas que se presentaron durante la evolución del paciente.

### **3.3. Muestra**

Debido a la baja frecuencia de presentación del LES no se realizó muestreo y se incluyó a todos las historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección.

En el registro del Departamento de Estadística del HNDM se encontró 248 historias clínicas con diagnóstico de LES en el periodo 2000 – 2017. Al momento de la recolección de datos, no estuvieron disponibles 83 historias clínicas y 65 no cumplieron los criterios de selección. Por ello, se incluyeron 100 historias clínicas.

#### **A. Criterios de inclusión**

- Historias clínicas de pacientes cuyo diagnóstico de LES se haya efectuado por primera vez en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo del 2000-2017.
- Historias clínicas de pacientes que cumplieron con 4 o más de los 11 criterios de clasificación para LES establecido por el ACR-1997.

#### **B. Criterios de exclusión**

- Haber presentado sobreposición con otra enfermedad autoinmune, excepto síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolipídico.

- Registro deficiente de signos, síntomas, diagnóstico y comorbilidades en la historia clínica.

### **3.4. Variables**

Manifestaciones clínicas:

- Manifestaciones generales: fiebre, baja de peso, hiporexia/anorexia, linfadenopatía
- Manifestaciones dermatológicas: úlceras orales, rash malar, fotosensibilidad, alopecia, vasculitis cutánea, paniculitis, livedo reticularis, eritema pernicio, lupus bulloso, fenómeno de Raynaud, lesiones discoides.
- Manifestaciones cardíacas: valvulopatías, pericarditis, miocarditis, enfermedad coronaria.
- Manifestaciones neumológicas: hemorragia alveolar, EPID, derrame pleural, hipertensión pulmonar.
- Manifestaciones gastrointestinales: dispepsia, ileitis regional, vasculitis mesentérica, colitis colagenosa, enfermedad celíaca, ascitis, pancreatitis, hepatitis autoinmune, gastroenteropatía perdedora de proteínas.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas: cefalea, convulsiones, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, disfunción cognitiva, desorden del ánimo, psicosis, trastorno de ansiedad,

mononeuropatía periférica, plexopatía, polineuropatía periférica, neuropatía craneal.

- Manifestaciones musculoesqueléticas: artritis, artralgia, artropatía de Jaccoud, osteonecrosis, mialgias, tendinitis/tenosinovitis.
- Manifestaciones renales: proteinuria, hematuria, leucocituria, cilindruria, histología.
- Manifestaciones oftalmológicas: vasculopatía retiniana, neuropatía óptica, escleritis, epiescleritis, uveítis, ojo seco.

### **3.5. Técnicas e instrumentos**

Se utilizó una ficha de recolección que incluyó los datos sociodemográficos y las manifestaciones clínicas consignados en la operacionalización de variables.

### **3.6. Plan de recolección de datos**

Luego de las coordinaciones realizadas con el servicio de Estadística se utilizó la técnica de análisis documental de las historias clínicas. El proceso fue realizado por la investigadora con una frecuencia de 3 historias por día de trabajo para el llenado de las fichas de recolección de datos.



En la revisión de historias clínicas se consideró como pérdida de seguimiento a aquel paciente que no tuvo evaluaciones posteriores al diagnóstico.

Los datos fueron consignados en dos grupos:

- Manifestaciones al inicio de la enfermedad definidas como manifestaciones al momento del diagnóstico del LES
- Manifestaciones durante la evolución de la enfermedad: aquellas que se presentaron posterior al diagnóstico (nuevas, persistentes, recurrentes)

El número de registros de las manifestaciones clínicas durante la evolución fue variable porque dependía del tiempo de seguimiento, el cual fue distinto en cada paciente.

### **3.7. Análisis estadístico de datos**

La información se codificó e ingresó en una base de datos en MS Excel 2010®. Previamente al análisis, se realizó el control de calidad de los datos ingresados con la finalidad de encontrar errores de digitación. Para esto se seleccionó una muestra aleatoria simple de 10% de todas las fichas recolectadas. Luego se procesó mediante el programa MS Excel 2010® y se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables cuantitativas, y las frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas.

### **3.8. Consideraciones éticas y consentimiento informado**

En este estudio se trabajó con historias clínicas y fichas de recolección de datos de los pacientes con LES, no directamente con ellos; por lo tanto, no hubo necesidad de obtener el consentimiento informado de los mismos, tal como se señala en la Declaración de Helsinki II modificada y actualizada por la Asamblea Médica Mundial número 64 (Brasil 2013) (57). Antes de iniciar la investigación se solicitó la aprobación del Comité de Ética del Hospital Nacional Dos de Mayo. Se respetaron los principios de confidencialidad ya que las historias clínicas fueron procesadas de acuerdo a un registro numérico y no de acuerdo a los nombres. La información fue utilizada estricta y exclusivamente para los fines del estudio.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Resultados**

#### **4.1.1. Características de la población de estudio**

Luego de la revisión de las historias clínicas, se determinó que 85 de los pacientes fueron mujeres y 15, varones. Las edades al momento del diagnóstico se encontraron en el rango de 10 a 76 años cuyo promedio fue  $34.11 \pm 11.64$  años. Los pacientes entre 16 y 55 años conformaron el grupo más frecuente (87%), seguido del grupo de mayores de 55 años (10%).

Con respecto al lugar de procedencia, el 71% fue de Lima; 28%, de provincias y 1%, del extranjero. El 92% tuvo educación secundaria; 6%, estudios superiores y solo 2%, educación primaria. Además, el 62% de los pacientes fueron amas de casa; 16%, estudiantes y 13% desempeñaron algún oficio (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población

Característica		Frecuencia (n=100)	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino	85	85
	Masculino	15	15
Edad *	<16	3	3
	16-55	87	87
	>55	10	10
Procedencia	Lima	71	71
	Provincia	28	28
	Venezuela	1	1
Grado de instrucción	Primaria	1	1
	incompleta		
	Primaria completa	1	1
	Secundaria	7	7
	incompleta		
	Secundaria completa	85	85
Ocupación	Superior completa	6	6
	Ama de casa	62	62
	Estudiante	16	16
	Oficio	13	13
	Profesional	9	9

\*Edad considerada al momento del diagnóstico de LES

#### **4.1.2 Manifestaciones iniciales de la enfermedad**

Las manifestaciones generales más comunes fueron fiebre en 37% (37), fatiga en 33% (33) y disminución de peso en 32% (32). Con menor frecuencia se presentó la hiporexia/anorexia en 26 % (26) y la linfadenopatía en 17 % (17).

Las manifestaciones dermatológicas fueron las siguientes: alopecia en el 66% de los pacientes (66), eritema malar en 38% (38), úlceras orales en 26% (26), fotosensibilidad en 12% (12), fenómeno de Raynaud en 8% (8) y vasculitis cutánea en 4% (4).

Respecto al sistema musculoesquelético, la artralgia se presentó en 69% (69) y la artritis en 54% (54), seguidas de la mialgia en 19% (19) y debilidad muscular en 12% (12).

La manifestación cardiológica más frecuente fue la pericarditis, la cual se presentó en el 11% (11). La insuficiencia mitral se presentó en el 6% (6) y en el mismo porcentaje, la insuficiencia tricuspídea. La enfermedad coronaria, la insuficiencia pulmonar, la estenosis tricuspídea y la estenosis pulmonar se presentaron en 1% (1) de los pacientes.

Las manifestaciones más comunes del sistema gastrointestinal fueron la dispepsia en 6% (6) y la ascitis en el 3% (3). La ileitis, la colitis colagenosa y la enfermedad celiaca solo presentaron frecuencias de 1% cada una (1).

La proteinuria fue la característica más frecuente de los pacientes con compromiso renal. Ésta se presentó en 34% (34) y la media

fue  $2.15 \pm 1.91$  mg/24horas. Otras de las alteraciones renales fueron la presencia de hematuria en 26% (26), leucocituria en 20% (20), y cilindruria en 6% (6). De los 100 pacientes, se realizó biopsia renal a 23 de ellos. Las clases histológicas encontradas fueron las siguientes: NL clase IV (18), II (4) y III (1).

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, la cefalea y la polineuropatía periférica fueron las más frecuentes con 22% (22) y 11% (11), respectivamente. La mononeuropatía periférica y desorden del ánimo se presentaron en 4% (4) de los pacientes, psicosis en 2% (2), y el trastorno de ansiedad y las convulsiones en 1% (1).

Las manifestaciones del sistema respiratorio fueron las siguientes: derrame pleural 11% (11), hipertensión pulmonar 4% (4), EPID 6% (6).

La anemia fue la manifestación hematológica más frecuente, la cual se presentó en el 69% (69) de pacientes. De estos, la anemia hemolítica solo representó el 7.25% (5). Otras manifestaciones fueron las siguientes: linfopenia en 29% (29), leucopenia en 26% (26) y trombocitopenia en 17% (17).

Con respecto a las manifestaciones oftalmológicas, se encontró ojo seco en 13% (13) de los pacientes, vasculitis retiniana en 4% (4), y neuropatía óptica, escleritis y epiescleritis en 1% (1).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes de LES

Características	Frecuencia (n=100)	Porcentaje (%)
Fiebre	37	37
Fatiga	33	33
Pérdida de peso	32	32
Alopecia	66	66
Eritema malar	38	38
Úlceras orales	26	26
Artralgias	69	69
Artritis	54	54
Pericarditis	11	11
Dispepsia	6	6
Proteinuria	34	34
Hematuria	26	26
NL IV (*)	18	18
Cefalea	22	22
Derrame pleural	11	11
Anemia no hemolítica	64	64
Linfopenia	29	29
Ojo seco (**)	13	13

\* Proteinuria: presencia de proteínas en orina  $\geq 0.3$  g/24 horas

\*\* Ojo seco: evaluación realizada por oftalmólogo.

#### 4.1.3. Manifestaciones clínicas durante la evolución de la enfermedad

En la revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES, se determinó que hubo pérdida en el seguimiento en 9 de ellos, 15 tuvieron remisión clínica completa de la enfermedad y 76

presentaron manifestaciones clínicas iniciales y/o nuevas durante el tiempo de seguimiento que fue  $5.44 \pm 3.67$  años.

Las manifestaciones generales que se presentaron durante la evolución de la enfermedad fueron las siguientes: fiebre, fatiga e hiporexia/anorexia en 11.84% (9/76) cada una, pérdida de peso en 10.52% (8/76) y linfadenopatía en 6.57% (5/76).

En cuanto a las manifestaciones dermatológicas, se encontró alopecia en 35.52% (27/76), eritema malar en 21.05% (16/76), úlceras orales en 13.15% (10/76), fenómeno de Raynaud en 6.57% (5/76) y fotosensibilidad en 5.26% (4/76). El eritema pernio y la vasculitis cutánea se presentaron con frecuencias de 1.31% (1/76) cada una.

La artralgia en 42.10% (32/76) y artritis en 35.52% (27/76) fueron las manifestaciones musculoesqueléticas más frecuentes, seguidas de las mialgias en 21.05% (16/76) y, artropatía de Jaccoud y tenosinovitis/tendinitis en 2.63% (2/76) cada una.

Las manifestaciones cardiológicas más frecuentes fueron la insuficiencia tricuspídea en 7.89% (6/76) y mitral en 6.57% (5/76), seguido de la insuficiencia aórtica en 2.63% (2/76). Tanto la insuficiencia pulmonar, enfermedad coronaria, pericarditis y miocarditis presentan una frecuencia correspondiente al 1.31% (1/76) cada uno.

La dispepsia fue la manifestación gastrointestinal más común, la cual se presentó en el 6.57% (5/76) de los pacientes. Otras manifestaciones fueron la hepatitis autoinmune en 2.63% (2/76) y, pancreatitis y ascitis en 1.31% (1/76) cada uno.



Las manifestaciones renales fueron proteinuria en 14.47% (11/76), hematuria en 7.89 % (6/76), leucocituria en 6.57% (5/76), cilindruria en 2.63% (2/76). Además, 4 pacientes fueron sometidos a biopsia renal cuyos resultados histológicos fueron los siguientes: NL clase IV (2), II (1) y III (1). Ninguno de los cuatro tuvo biopsia renal previa.

Con respecto al sistema nervioso, la manifestación más frecuente fue la cefalea que se encontró en 26.31% de pacientes (20/76). Otras manifestaciones menos frecuentes fueron la polineuropatía periférica en 13.15% (10/76) y el síndrome desmielinizante en 2.63% (2/76). La mononeuropatía periférica, disfunción cognitiva, trastorno de ansiedad, neuropatía craneal y enfermedad cerebrovascular se presentaron en 1.31% (1/76).

Las manifestaciones neumológicas fueron derrame pleural en 5.26% (4/76), EPID en 5.26% (4/76), hipertensión pulmonar en 3.94% (3/76) y hemorragia alveolar en 1.31% (1/76).

La anemia no hemolítica fue la manifestación hematológica más frecuente, la cual se presentó en el 40.78% (31/76) de los pacientes. Menos frecuentes fueron la linfopenia en 23.68% (18/76), leucopenia en 13.15% (10/76) y trombocitopenia en 2.63% (2/76).

Con respecto a las manifestaciones oftalmológicas, se encontró que 6.57% de los pacientes (5/76) presentó ojo seco. La vasculopatía retiniana, neuropatía óptica, escleritis y epiescleritis solo se encontraron en 1.31% (1/76) cada uno.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes durante la evolución de la enfermedad

Características	Frecuencia (n=76)	Porcentaje (%)
Fiebre	9	11.84
Fatiga	9	11.84
Pérdida de peso	8	10.52
Alopecia	27	35.52
Eritema malar	16	21.05
Úlceras orales	10	13.15
Artralgias	32	42.10
Artritis	27	35.52
Insuficiencia tricuspídea	6	7.89
Insuficiencia mitral	5	6.57
Dispepsia	5	6.57
Proteinuria(*)	11	14.47
Hematuria	6	7.89
Nefritis IV	2	2.63
Cefalea	20	26.31
Anemia no hemolítica	31	40.78
Linfopenia	18	23.68
Ojo seco (**)	5	6.57

\* Proteinuria: presencia de proteínas en orina  $\geq 0.3$  g/24 horas

\*\* Ojo seco: evaluación realizada por oftalmólogo

En la tabla N°4 se muestra la variación de la frecuencia de las manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución del LES. En general, se observó que las manifestaciones clínicas se presentaron con mayor frecuencia al inicio de la enfermedad. La artralgia, alopecia, anemia no hemolítica y artritis fueron las manifestaciones que predominaron tanto al inicio como durante la

evolución del LES, y las manifestaciones generales fueron más frecuentes al inicio de la enfermedad.

Muchas de las manifestaciones dermatológicas que se encontraron durante la evolución tuvieron menor frecuencia de presentación en relación al momento del diagnóstico. La alopecia continuó siendo la manifestación dermatológica más frecuente y, durante la evolución, solo un paciente presentó hiperplasia psoriasiforme.

En el momento del diagnóstico ningún paciente presentó artropatía de Jaccoud ni tendinitis/tenosinovitis; sin embargo, durante la evolución de la enfermedad, estos se encontraron en dos pacientes.

La pericarditis fue la manifestación cardíaca inicial más frecuente, pero durante el seguimiento solo un paciente presentó este compromiso. En cuanto a las valvulopatías, la insuficiencia mitral y tricuspídea fueron las más frecuentes tanto en el diagnóstico como durante la evolución; además, se observó que un paciente con insuficiencia tricuspídea presentó remisión del cuadro en la evolución.

La dispepsia continuó siendo la manifestación gastrointestinal más frecuente luego del diagnóstico de la enfermedad mientras que la ascitis solo se presentó en un paciente durante el seguimiento. La ileitis regional y colitis colagenosa, se encontraron inicialmente en un paciente pero remitieron durante la evolución. Tanto la pancreatitis como la hepatitis autoinmune solo se observaron durante la evolución de la enfermedad en 1 y 2 pacientes, respectivamente.

El compromiso renal fue más frecuente al inicio que en la evolución del LES. La proteinuria y la NL tipo IV fueron los hallazgos más frecuentes, incluso durante la evolución de la enfermedad.

La cefalea y la polineuropatía periférica fueron las manifestaciones neurológicas iniciales más frecuentes y no presentaron mucha variación en el número durante la evolución. El desorden del ánimo, convulsiones, psicosis y trastorno de ansiedad no se encontraron durante la evolución de los pacientes.

El derrame pleural y la EPID fueron las manifestaciones neumológicas más frecuentes al inicio y durante la evolución, aunque en ésta, con frecuencias menores.

La anemia no hemolítica y la linfopenia fueron los hallazgos hematológicos más frecuentes al inicio y durante la evolución de la enfermedad, mientras la anemia hemolítica solo se encontró como manifestación inicial.

El ojo seco fue la manifestación ocular más frecuente en todo momento de la enfermedad.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad

Características	Al inicio (n=100)	Durante la evolución (n=76)
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Artralgias	69 (69)	32 (42.10)
Alopecia	66 (66)	27 (35.52)
Anemia no hemolítica	64 (64)	30 (40.78)
Artritis	54 (54)	27 (35.52)
Eritema malar	38 (38)	16 (21.05)
Fiebre	37 (37)	9 (11.84)
Proteinuria (*)	34 (34)	11 (14.47)
Fatiga	33 (33)	9 (11.84)
Pérdida de peso	32 (32)	8 (10.52)
Linfopenia	29 (29)	18 (23.98)
Hiporexia/anorexia	26 (26)	9 (11.84)
Úlceras orales	26 (26)	10 (13.15)
Hematuria	26 (26)	6 (7.89)
Leucopenia	26 (26)	10 (13.15)
Nefropatía lúpica	23 (23)	4 (5.63)
NL II	4 (4)	1 (1.31)
NL III	1 (1)	1 (1.31)
NL IV	18 (18)	2 (2.63)
Cefalea	22 (22)	20 (26.31)
Leucocituria	20 (20)	5 (6.57)
Mialgias	19 (19)	16 (21.05)
Linfoadenopatía	17 (17)	5 (6.57)
Trombocitopenia	17 (17)	2 (2.63)
Valvulopatías	15 (15)	12 (15.78)
Insuficiencia tricuspídea	6 (6)	6 (7.89)
Insuficiencia mitral	6 (6)	5 (6.57)

Insuficiencia pulmonar	1 (1)	1 (1.31)
Estenosis tricuspídea	1 (1)	0 (0)
Estenosis pulmonar	1 (1)	0 (0)
Ojo seco (**)	13 (13)	5 (6.57)
Fotosensibilidad	12 (12)	4 (5.26)
Pericarditis	11 (11)	1 (1.31)
Polineuropatía periférica	11 (11)	10 (13.15)
Derrame pleural	11 (11)	4 (5.26)
Fenómeno de Raynaud	8 (8)	5 (6.57)
Dispepsia	6 (6)	5 (6.57)
Cilindruria	6 (6)	2 (2.63)
EPID	6 (6)	4 (5.26)
Anemia hemolítica	5 (5)	0 (0)
Vasculitis cutánea	4 (4)	1 (1.31)
Mononeuropatía periférica	4 (4)	1 (1.31)
Desorden de ánimo (***)	4 (4)	0 (0)
Hipertensión Pulmonar	4 (4)	3 (3.94)
Vasculopatía retiniana	4 (4)	1 (1.31)
Ascitis	3 (3)	1 (1.31)
Psicosis (***)	2 (2)	0 (0)
Enfermedad coronaria	1 (1)	1 (1.31)
Ileitis regional	1 (1)	0 (0)
Colitis colagenosa	1 (1)	0 (0)
Enfermedad celiaca	1 (1)	1 (1.31)
Convulsiones	1 (1)	0 (0)
Trastorno de ansiedad	1 (1)	0 (0)
Neuropatía craneal	1 (1)	1 (1.31)
Neuropatía óptica	1 (1)	1 (1.31)
Escleritis	1 (1)	0 (0)
Epiescleritis	1(1)	1 (1.31)
Hiperplasia psoriasiforme	0 (0)	1 (1.31)

Artropatía de Jaccoud	0 (0)	2 (2.63)
Tendinitis/tenosinovitis	0 (0)	2 (2.63)
Insuficiencia aórtica	0 (0)	2 (2.63)
Miocarditis	0 (0)	1 (1.31)
Hepatitis autoinmune	0 (0)	2 (2.63)
Pancreatitis	0 (0)	1 (1.31)
Síndrome desmielinizante	0 (0)	2 (2.63)
Disfunción cognitiva	0 (0)	1 (1.31)
Enfermedad cerebrovascular	0 (0)	1 (1.31)
Hemorragia alveolar	0 (0)	1 (1.31)

\* Proteinuria: presencia de proteínas en orina  $\geq 0.3$  g/24 horas

\*\* Ojo seco: evaluación realizada por oftalmólogo.

\*\*\* Desorden del ánimo y psicosis: evaluación realizada por psiquiatra

## 4.2. Discusión

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica cuya prevalencia varía de 20 a 150 casos por 100 000 habitantes (9). El estudio COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases), realizado en el Perú, estimó que la prevalencia del LES en nuestro país fue 50 por 100 000 habitantes (53). Estos datos confirman que esta enfermedad es poco frecuente; sin embargo, sus manifestaciones son muy diversas e incluyen síntomas y signos, tanto generales como específicos, de disfunción de un determinado órgano o sistema que pueden variar según la edad y la etnia.

En este estudio se determinó que la mayoría de pacientes con LES procedían de Lima. Se presentó con mayor frecuencia en mujeres que

varones (8.5:1.5) y el mayor grupo etario fue de 16 a 55 años. Estos datos son muy similares a los descritos en la literatura mundial (18). Con respecto al predominio en el sexo femenino, la relación encontrada coincide con los datos obtenidos de pacientes peruanos que fueron incluidos en la cohorte GLADEL donde se encontró una relación mujer:varón de 8:1 (2). También fue similar a los datos de estudios extranjeros (1,4,54). Sin embargo, difiere de la relación encontrada en un estudio peruano realizado en un hospital de Lima en el cual la relación fue de 15:1 (3) y de algunos estudios extranjeros (55–57).

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 34.11 años, característica que coincide con los datos de pacientes peruanos que fueron incluidos en la cohorte GLADEL (2) y el estudio realizado por Veramendi (3) donde la edad promedio fue 34 años. Sin embargo, es una edad mayor a la que se encontró en los datos globales de la cohorte cuya edad media fue 28 años (1).

El rango de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 10-76 años, rango mayor al descrito en el estudio que incluye a los pacientes peruanos de la cohorte GLADEL que fue de 14-69 años (2). Esta diferencia puede deberse a que en nuestro estudio se incluyó a mayor número de pacientes (100 vs 62) y el tiempo de seguimiento fue mayor (5.44 vs 1.9 años).

Dentro de las manifestaciones generales, la fiebre fue la manifestación más frecuente (37%), dato cercano a los encontrados en la cohorte europea (36%) (56) y una cohorte de pacientes del mediterráneo (35%) (55), superiores a los que se encontraron en la cohorte GLADEL (28.6%) (1) y menor al estudio realizado por Segami et al (68%) (2). La linfadenopatía fue la manifestación menos frecuente en el estudio al



igual que en la cohorte GLADEL (1) y la cohorte europea (56) aunque con porcentajes diferentes.

Considerando las manifestaciones por órganos y sistemas, las manifestaciones más frecuentes fueron artralgias (69%), alopecia (66%), anemia no hemolítica (64%) y artritis (54%). Al comparar estos resultados con otras series, encontramos algunas diferencias.

En el estudio RELES las manifestaciones más frecuentes fueron artralgias (74.5%), linfopenia (50.7%), fotosensibilidad (45.3%) y artritis (43.6%); mientras que la alopecia solo se presentó en 13.4% de pacientes (54). En una cohorte de pacientes mediterráneos se encontró que las manifestaciones más frecuentes fueron artritis (71%) y artralgias (54%), mientras que la alopecia (21%) fue la sexta manifestación más común (55). En ambos estudios se observó que la alopecia fue una manifestación poco frecuente a diferencia de lo encontrado en este estudio y el realizado por Segami et al.(2) donde se presentó en el 55% de los pacientes. Con estos resultados se podría presumir que la alopecia es una manifestación que caracteriza a los pacientes peruanos con LES.

En el estudio GLADEL (1) y el trabajo realizado por Segami et al. (2), la artritis y la artralgia fueron consideradas como una sola manifestación, siendo ésta la más frecuente en 67.3% y 95%, respectivamente. En algunos estudios no se consideró la presencia de artralgias, solo de artritis, como en el estudio realizado por Veramendi (3) en el cual se presentó en 65.7% y fue la manifestación más frecuente. Lo mismo ocurrió en otros estudios extranjeros (4,56,57). Como observamos, la manifestación inicial más frecuente en distintas latitudes es la que compromete al sistema musculoesquelético (artritis y/o artralgias).

En cuanto a la anemia no hemolítica, ésta no fue considerada en las cohortes mencionadas anteriormente. Solo consideraron la causa hemolítica que, al igual que en el estudio realizado, fue poco frecuente (1,54–56). La frecuencia de anemia no hemolítica en el estudio fue cercana a la de un estudio realizado en la India (61.54%) (58) e inferior al encontrado en Grecia (85.6%) (59). Sin embargo, debido a que la prevalencia de anemia en la mujer peruana en edad fértil es 21% (60), debería realizarse un estudio minucioso para determinar que la causa de la anemia no hemolítica en estos pacientes, sea el LES.

La linfopenia se encontró en el 29% de los pacientes al inicio de la enfermedad. Esto difiere de los resultados hallados en la cohorte del GLADEL (5.9%) (1), el estudio RELES (51.7%) (54) y el realizado por Veramendi (62.7%) (3). Sin embargo, es similar a la frecuencia encontrada en el trabajo realizado en Marruecos (30%) (57).

El eritema malar se presentó en el 38% de pacientes al inicio de la enfermedad. Este dato fue menor a los que se encontraron en varios estudios en los que la frecuencia oscila entre de 40 y 68% (2,4,56,57). No obstante, fue mayor al encontrado en el estudio GLADEL (1) y un estudio peruano (20.9%) (3).

La artritis fue una de las manifestaciones más frecuentes durante la evolución del LES (35.52%). En varios estudios se observó que la artritis puede presentarse con frecuencias variables (17.39% a 93.2%) (1,56,61). Esta variabilidad puede deberse a que en algunos de ellos se calculó la incidencia acumulada de la manifestación.

La patología tendinosa se presentó solo durante la evolución del LES. La frecuencia fue baja (2.63%), cifra casi similar a la que se encontró en un

estudio en Grecia (2.82%) donde también se presentó solo durante la evolución (61).

La proteinuria fue la manifestación renal que se presentó con mayor frecuencia tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento. Como manifestación inicial del LES, la frecuencia difiere de la encontrada en otros estudios (3,4,54,55). Esta diferencia puede deberse a que se utilizó diferentes parámetros de medición. La NL clase IV fue la más frecuente tanto al inicio como en la evolución. Este dato coincide con lo descrito en la literatura (3,4,55).

Con respecto a las valvulopatías, al tomar en cuenta las cifras globales se observó que la frecuencia tanto en el momento del diagnóstico como durante la evolución fueron similares (15.78% y 15%, respectivamente). Las frecuencias estuvieron dentro del rango descrito en la literatura, que varía de 3 a 18%. Los factores relacionados a la disfunción valvular son la endocarditis de Libman-Sacks, fiebre reumática, hipertensión, terapia con corticoides y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, entre otros (62). Al no haberse descrito las tres primeras causas en el estudio realizado, se podría presumir que la corticoterapia y los anticuerpos antifosfolípidicos estarían jugando un rol patogénico en el desarrollo de la disfunción valvular.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 CONCLUSIONES**

1. El LES se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino.
2. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio y durante la evolución de la enfermedad fueron la artralgia, artritis, alopecia y anemia no hemolítica. Sin embargo, la frecuencia de presentación fue menor durante el seguimiento.
3. Uno de los datos importantes encontrados en este estudio fue la alta frecuencia de alopecia en los pacientes, este dato podría llevarnos a plantear que es una manifestación importante que debe ser considerada en el diagnóstico temprano de LES. Además, esto sustentaría los nuevos criterios de clasificación del ACR-EULAR (American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism) que se encuentran en proceso de validación, que incorpora nuevamente la alopecia como criterio clínico.

4. La manifestación general más frecuente al inicio y durante la evolución de la enfermedad fue la fiebre, y la que se presentó con menor frecuencia fue la linfadenopatía.
5. La proteinuria fue la séptima manifestación más frecuente al inicio de la enfermedad; sin embargo, fue la manifestación renal más frecuente tanto al inicio como durante la evolución de la enfermedad.
6. La linfopenia es la décima manifestación más frecuente al inicio de la enfermedad y ocupa el sexto lugar durante la evolución. Además es la segunda manifestación hematológica más común tanto al inicio como durante el seguimiento.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

1. Durante la recolección de datos se observó que no existe un registro completo de los síntomas y signos en las historias clínicas; por lo que se recomienda insistir en la importancia de realizar una buena historia clínica.
2. En este trabajo no se consideraron datos como el tiempo de enfermedad y el tiempo de retraso en el diagnóstico porque no fueron variables del estudio. Se recomienda, para futuras investigaciones, recabar dichos datos porque permitirá obtener información que podría orientar la toma de medidas para lograr un diagnóstico oportuno. Además, nos permitirá hacer comparaciones con un espectro más amplio de estudios.

3. Debido a la alta frecuencia de alopecia, artritis y artralgias como manifestaciones inicial del LES en nuestro medio, se sugiere tomarlo en cuenta para el diagnóstico temprano de nuestros pacientes.
4. Con respecto a la evolución de la enfermedad, se recomienda diferenciar las manifestaciones persistentes, recurrentes y nuevas para mejorar el análisis estadístico de futuras investigaciones y poder conocer el curso evolutivo de las diversas manifestaciones clínicas de LES.
5. Los resultados en este estudio muestran algunos datos discordantes con respecto a la literatura tanto nacional como extranjera por lo que se recomienda realizar estudios de tipo multicéntricos que consideren una muestra representativa de varias regiones del Perú lo que permitirán realizar una estimación válida y precisa de los resultados obtenidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pons-Estel B a, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):1–17.
2. Segami I, Pons-Estel B, Alfaro J, Chung C, Ugarte C, Becerra F, et al. Comparación de las manifestaciones clínicas de pacientes peruanos con lupus eritematoso sistémico con una cohorte de pacientes latinoamericanos. *Rev Perú Reum [Internet]*. 2000;6(2). Available from: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v06\\_n2/pres\\_oral\\_b.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v06_n2/pres_oral_b.htm)
3. Veramendi E. “ Perfil clínico y de laboratorio en el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. 2009-2013 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015. Available from: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4335>
4. Severiche D, Restrepo M, Alonso L, Naranjo G, Lucía A, García V, et al. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico : características clínicas e inmunológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;1(4):183–92.
5. Cohaila J. Características del Lupus Eritematoso de inicio tardío en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015 [Internet]. Universidad de San

Martín de Porres; 2016. Available from:  
[http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1212/5/Alfageme\\_rm.pdf](http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/1212/5/Alfageme_rm.pdf)

6. Hinojosa-Azaola A, Sanchez-Guerrero J. Clinical aspects of SLE. In: Wallace DJ, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. p. 304–9.
7. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J-C. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2004;83(6):348–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15525847>
8. Alonso M, Martinez-Vazquez F, de Teran TD, Miranda-Fillooy J, Dierssen T, Blanco R, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus*. 2012;21(10):1135–48.
9. Alarcón GS, Cooper GS, Reinlib L, Pons-Estel GJ, Scofield L. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(4):257–68.
10. Chakravarty, E.F., Bush, T.M., Manzi, S., Clarke, A.E. and Ward M. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2092–4.
11. Uramoto, K.M., Michet, C.J. Jr., Thumboo, J., Sunku, J., O'Fallon, W.M., Gabriel S. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):46–50.
12. Danchenko, N., Satia, J.A. and Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*.



2006;15(5):308–18.

13. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;28(6):368–91.
14. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2002;16(5):847–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473278>
15. Serdula, M.K. and Rhoads G. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum* . 1979;22(4):328–33.
16. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*. 1995;4(3):176–8.
17. Hart HH, Grigor RR, Caughey DE. Ethnic difference in the prevalence of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1983;42(5):529–32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1001290&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Yazdany J, Dall'Era M. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. In: Wallace D, Hahn B, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Eighth. Philadelphia: Elsevier; 2013.
19. Simard JF, Costenbader KH. SLE epidemiology: Epidemiologic subtypes and risk factors for development. In: *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment*. 2012.
20. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(June):16039. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201639>
21. Faurschou M , Starklint H , Halberg P JS. Prognostic factors in lupus nephritis - diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal

- renal failure. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1563–9.
22. Crow MK, Olfieriev M, Kirou K a. Targeting of Type I Interferon in Systemic Autoimmune Diseases. *Transl Res*. 2014;165(2):296–305.
  23. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2012;29(3):181–9.
  24. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2453–7.
  25. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus. Epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):631–55.
  26. Neto NS, Bonfiglioli KR, Milanez FM, de Macedo P a, Levy-Neto M. Lymphadenopathy and systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reum*. 2010;50(1):96–101.
  27. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1).
  28. Chong BF, Werth VP. Skin Disease in Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. p. 319–32.
  29. Rosenbaum JT, Trune DR, Barkhuizen A, Lim L. Ocular, Aural, and Oral Manifestations. In: Wallace DJ, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. p. 393–400.
  30. Townsend H, Vleugels RA. Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosus. In: Schur PH, Massarotti EM, editors. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment [Internet]*. New York,

NY: Springer New York; 2012. p. 67–93. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5_6)

31. Bertsias G, Cervera R, T Boumpas D. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: Hachulla E, Bijlsma JWJ, editors. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. 2nd editio. United Kingdom: Ingram International Inc; 2015. p. 476–505.
32. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1998;57(9):540–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1752746&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Helfgott SM. Musculoskeletal Manifestations of SLE. In: *Lupus Erythematosus* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 95–105. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-1189-5\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-1189-5_7)
34. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pr Res Clin Rheumatol* . 2009;23(4):495–506.
35. Porth C MG. *Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. 8th ed. Williams & Wilkins, editor. Philadelphia; 2009.
36. McPhee SJ PM. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 48th ed. McGraw-Hill, editor. New York; 2009.
37. Bourre-Tessier J, Huynh T, Clarke AE, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P, et al. Features associated with cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(14):1518–25.
38. Sands RA. Cardiac and Vascular Disease in SLE. In: Schur PH, Massarotti EM, editors. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 107–14.

Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5_8)

39. Tian X-P, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2971–7.
40. Kalman RS, Wolf JL. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Schur PH, Massarotti EM, editors. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 153–68. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5_12)
41. Hallegua DS, Venuturupalli S. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations. In: Wallace DJ, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. p. 415–25.
42. Dooley MA. Clinical and Epidemiologic Features of Lupus Nephritis. In: Wallace DJ, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 438–54.
43. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599–608.
44. Chiewthanakul P, Sawanyawisuth K, Foocharoen C et al. Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(1):55–60.
45. Meszaros ZS, Perl A FS. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(7):993–1001.
46. Auerbach C, Beckerman NL. What social workers in health care should know about lupus: a structural equation model. *Heal Soc Work*. 2011;36(4):269–78.

47. Adhikari, T.; Piatti, A.; Luggen M. Cognitive dysfunction in SLE: development of a screening tool. *Lupus* [Internet]. 2001;(June 2011):1142–6. Available from: <http://lup.sagepub.com/content/20/11/1142.full.pdf>
48. Goldberg HJ, Dellaripa PF. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Schur PH, Massarotti EM, editors. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 115–25. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5_9)
49. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Cardiopulmonary Disease in SLE. In: Wallace DJ, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes: Eighth Edition*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 352–62.
50. Karpouzas GA. Hematologic and Lymphoid Abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, editor. *Dubois Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. p. 436–7.
51. Bhatt AS, Berliner N. Hematologic Manifestations of SLE. In: Schur PH, Massarotti EM, editors. *Lupus Erythematosus: Clinical Evaluation and Treatment* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012. p. 127–39. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1189-5_10)
52. Palejwala N V., Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Autoimmune Dis*. 2012;1(1):1–9.
53. Gamboa R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho J, Gutiérrez C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal : resultados del primer estudio CoPCord en el Perú. *Rev Per Reum*. 2009;15(1):40–6.
54. Canora J, García M, Mitjavila F, Espinosa G, Suárez S, González-León R, et al. Clinical characteristics during diagnosis of a prospective cohort of

patients with systemic lupus erythematosus treated in Spanish Departments of Internal Medicine: The RELES study. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2016;(E-PUB):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793331>

55. Buján S, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortés J, Vilardell M. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. In: *World Health*. 2003. p. 859–65.
56. Cervera R, Khamashta Munther, Font J, Sebastiani D, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and immunologic patterns of diseases expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113–24.
57. Zian Z, Maamar M, Aouni M El, Barakat A, Naima Ghailani Nourouti, El Aouad R, et al. Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: A Series from Morocco. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
58. Sonawale A, Pasiddhi S, Sabnis NH. Aetiology and outcome of anemia in patients with systemic lupus erythematosus. 2017;4(4):968–73.
59. Voulgarelis M, Kokori SIG, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Kyriaki D. Anaemia in systemic lupus erythematosus: Aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(3):217–22.
60. Instituto Nacional de Estadística e Informatica. Encuesta demográfica y de Salud Familiar [Internet]. Perú; 2017. p. 1–490. Available from: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1211/pdf/Libro.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1211/pdf/Libro.pdf)
61. Stefanidou S, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, Aslanidis S, et al. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: A male:female

comparison. *Lupus*. 2011;20(10):1090–4.

62. Moder KG, Miller T, Tazelaar H. Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Handb Syst Autoimmune Dis*. 2017;14:265–93.

## ANEXO

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de investigación: \_\_\_\_\_ N° HC: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Lugar de procedencia: \_\_\_\_\_

Grado de instrucción: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

#### I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

##### 1. GENERALES

Fatiga		Fiebre	
Pérdida de peso		Linfoadenopatías	

##### 2. DERMATOLÓGICAS

Fotosensibilidad		Vasculitis cutánea	
Alopecia		Paniculitis	
Eritema malar		Livedo reticularis	
Úlceras orales		Eritema pernio	
Lesiones discoides		Lupus bulloso	
Fenómeno de Raynaud			



### 3. MUSCULOESQUELÉTICAS

Artritis		Osteonecrosis	
Artralgia		Miopatía	
Artropatía de Jaccoud		Tendinitis/tenosinovitis	

### 4. CARDIACAS

Pericarditis		Enfermedad coronaria	
Miocarditis		Valvulopatías	
Trastorno de conducción			

### 5. GASTROINTESTINALES

Dispepsia		Enfermedad celiaca	
Vasculitis mesentérica		Ascitis	
Ileitis regional		Pancreatitis	
Gastropatía perdedora de proteínas		Hepatitis autoinmune	
Colitis colagenosa			

### 6. RENALES

Proteinuria		Cilindruria	
Hematuria		Histología	
Leucocituria			

### 7. NEUROPSIQUIÁTRICAS

Cefalea		Plexopatía	
Convulsiones		Psicosis	
Enfermedad cerebrovascular		Trastorno de ansiedad	
Síndrome desmielinizante		Mononeuropatía	

Disfunción cognitiva		Polineuropatía	
Desorden del ánimo		Neuropatía craneal	

## 8. NEUMOLÓGICAS

Hemorragia alveolar difusa		HTP	
EPID		Derrame pleural	

## 9. HEMATOLÓGICAS

Trombocitopenia		Anemia hemolítica	
Leucopenia		Anemia no hemolítica	
Desórdenes linfoproliferativos			

## 10. OFTALMOLÓGICAS

Vasculopatía retiniana		Epiescleritis	
Neuropatía óptica		Queratitis	
Escleritis		Uveítis	

**OTROS:** .....

## II. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

### 11. GENERALES

Fatiga		Fiebre	
Pérdida de peso		Linfoadenopatías	

## 12. DERMATOLÓGICAS

Fotosensibilidad		Vasculitis cutánea	
Alopecia		Paniculitis	
Eritema malar		Livedo reticularis	
Úlceras orales		Eritema pernio	
Lesiones discoides		Lupus bulloso	
Fenómeno de Raynaud			

## 13. MUSCULOESQUELÉTICAS

Artritis		Osteonecrosis	
Artralgia		Miopatía	
Artropatía de Jaccoud		Tendinitis/tenosinovitis	

## 14. CARDIACAS

Pericarditis		Enfermedad coronaria	
Miocarditis		Valvulopatías	
Trastorno de conducción			

## 15. GASTROINTESTINALES

Dispepsia		Enfermedad celiaca	
Vasculitis mesentérica		Ascitis	
Ileitis regional		Pancreatitis	
Gastropatía perdedora de proteínas		Hepatitis autoinmune	
Colitis colagenosa			

## 16. RENALES

Proteinuria		Cilindruria	
Hematuria		Histología	

Leucocituria			
--------------	--	--	--

## 17. NEUROPSIQUIÁTRICAS

Cefalea		Plexopatía	
Convulsiones		Psicosis	
Enfermedad cerebrovascular		Trastorno de ansiedad	
Síndrome desmielinizante		Mononeuropatía	
Disfunción cognitiva		Polineuropatía	
Desorden del ánimo		Neuropatía craneal	

## 18. NEUMOLÓGICAS

Hemorragia alveolar difusa		HTP	
EPID		Derrame pleural	

## 19. HEMATOLÓGICAS

Trombocitopenia		Anemia hemolítica	
Leucopenia		Anemia no hemolítica	
Desórdenes linfoproliferativos			

## 20. OFTALMOLÓGICAS

Vasculopatía retiniana		Epiescleritis	
Neuropatía óptica		Queratitis	
Escleritis		Uveítis	

**OTROS:**.....